

Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur: Hlutverk í lækni­fræði

Ágrip

Ólafur Skúli
Indriðason¹

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í
LYFLÆKNINGUM OG
NÝRNASJÚKDÓMUM

Runólfur Pálsson¹

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í
LYFLÆKNINGUM OG
NÝRNASJÚKDÓMUM

Viðar Örn
Eðvarðsson²

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í
BARNLÆKNINGUM OG
NÝRNASJÚKDÓMUM BARNNA

Áhugi á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í lækni­fræðilegum tilgangi hefur glæðst mikið síðustu áratugi enda liggja nú fyrir fjölmargar rannsóknir á gagnsemi þeirra við meðferð ýmissa sjúkdóma. Yfirvöld lyfjamála í nokkrum löndum Evrópu hafa veitt lyfi sem inniheldur ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur markaðsleyfi sem meðferð við hárrí þéttni þríglyseríða í blóði og nýverið einnig sem hluta af meðferð eftir brátt hjartadrep. Þá hafa rannsóknir gefið vísbendingar um ávinning í mun fleiri sjúkdómum, sérstaklega hjarta- og æðasjúkdómum, og hafa meðal annars leitt í ljós að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur gætu nýst við meðferð háþrýstings, æðakölkunar og til að fyrirbyggja alvarlegar hjartsláttartruflanir og skyndidaða. Einnig hafa á undanförunum árum komið fram fjölmargar áhugaverðar rannsóknir á notkun þessara fitusýra í meðferð langvinnra bólgusjúkdóma, sérstaklega iktsýki og ónæmisglóbúlín A nýrnameins þar sem niðurstöður benda til marktæks ávinnings af slíkri meðferð en hafa ekki verið alveg samhljóða. Loks hafa rannsóknir á hlutverki ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í miðtaugakerfi ýtt undir athuganir á gildi þeirra fyrir taugaþroska ungbarna og notkun við meðferð geðsjúkdóma en þær rannsóknir eru ekki eins langt á veg komnar. Í þessari grein er fjallað um gildi ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í lækni­fræði og helstu rannsóknir sem farið hafa fram á notkun þeirra við meðferð sjúkdóma.

Inngangur

Allt frá því fyrst var tekið eftir lágrí dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma meðal inuíta á Grænlandi hafa farið fram miklar rannsóknir á áhrifum sjávarfangs, lýsis og þeirra fitusýra sem þessar afurðir hafa að geyma á heilbrigði og sjúkdóma (1-3). Þessar rannsóknir hafa einkum beinst að sjúkdómum í hjarta og æðakerfi og hækkaðri blóðfitu en svo virðist sem neysla þessara afurða hafi þar mikilvæg verndandi áhrif. Einnig hafa frumrannsóknir, dýratilraunir og rannsóknir á mönnum gefið til kynna að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hafi umtalsverð bólgu- og ónæmishemjandi áhrif (4) og hlutverk þeirra í byggingu frumhimna er talið mikilvægt fyrir þroska og starfsemi taugakerfis (5).

Nýlega var sérlyfinu Omacor™ (Solway Pharmaceuticals, Brussel, Belgía), sem er blanda af eikósa-

ENGLISH SUMMARY

Indriðason ÓS, Pálsson R, Eðvarðsson VÖ

The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in clinical medicine

Lækna­blaðið 2003; 89: 199-211

In recent years there has been a growing interest in the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids as medical therapeutic agents, and a multitude of epidemiological and clinical studies have evaluated their role in health and disease. A drug containing high concentration of omega-3 polyunsaturated fatty acids has been approved for the treatment of hypertriglyceridemia and following myocardial infarction in some European countries. Furthermore, there is a growing body of evidence suggesting that these fatty acids may be of benefit in several other diseases. To date, the majority of research has focused on cardiovascular diseases including hypertension, atherosclerosis and the prevention of sudden cardiac death, where these fatty acids may be useful. In addition, several studies have suggested a beneficial effect in severe acute and chronic inflammatory diseases, particularly rheumatoid arthritis and immunoglobulin A nephropathy, although the results have not been consistent. Finally, the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the structure and function of nervous tissue has prompted investigations on their effect on neurological development of premature and young infants and their use as therapeutic agents in psychiatric disorders. In this article we review the scientific evidence for the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in clinical medicine.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, fish oil, cardiovascular diseases, inflammatory diseases, IgA nephropathy, mental illness, neurological development.

Correspondence: Viðar Örn Eðvarðsson, vidare@landspitali.is

¹Nýrnadeild og Lyflækninga­svið I, ²Barnas­pítali Hring­sins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfas­kipti: Viðar Örn Eðvarðsson, Barnas­pítala Hring­sins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 543-1000, fax: 560-1055. vidare@landspitali.is

Lykilord: ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur, lýsi, hjartasjúkdómar, bólgusjúkdómar, IgA nýrnamein, geðsjúkdómar, taugaþroski.

pentaensýru (eicosapentaenoic acid, EPA) og dókósaheksaensýru (docosahexaenoic acid, DHA), veitt markaðsleyfi í nokkrum löndum Evrópu sem meðferð við hækkaðri þéttni þríglyseríða í blóði og eftir brátt hjartadrep. Sterkar vísbendingar eru þó um að lyfið geti gagnast við fleiri meinsemdum. Í þessari yfirlitsgrein er fjallað um helstu rannsóknir á þýðingu sjávarfangs og/eða ómega-3 fjölómattaðra fitusýra fyrir heilbrigði og mögulega gagnsemi þessara fitusýra við meðferð sjúkdóma, þar á meðal hjarta- og æða-

Figure 1. Major omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids, (ω =omega).

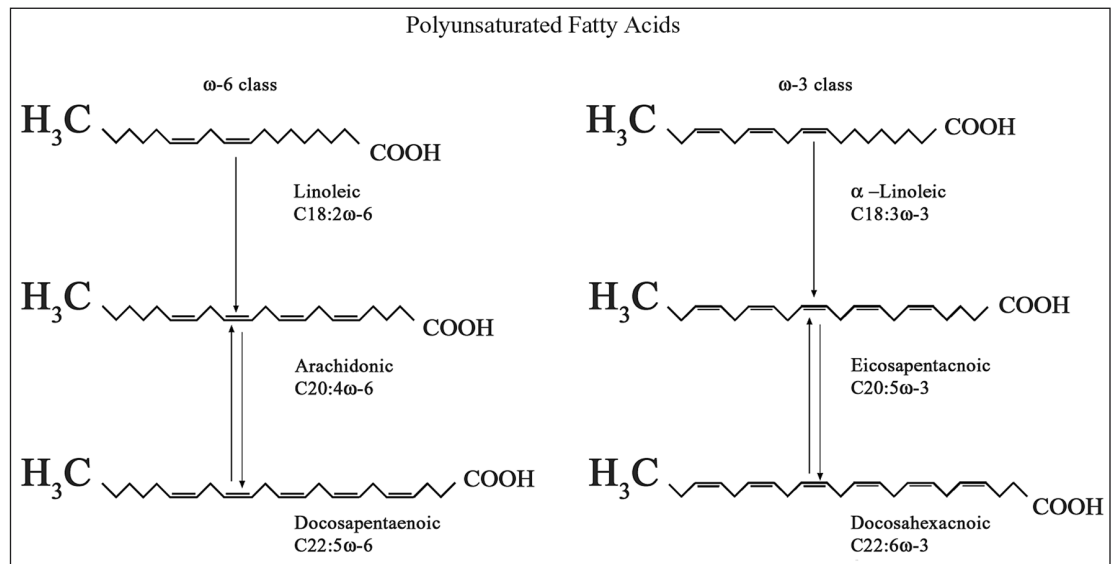


Table I. The two major classes of polyunsaturated fatty acids.

Icelandic	English	Abbreviation	Chemical name
Ómega-3 fitusýrur	Omega-3 fatty acids		
α-Línólensýra	α-Linolenic acid	ALA	C18:3n-3
Oktadekatetraensýra	Octadecatetraenoic acid	ODTA	C18:4n-3
Eikósatetraensýra	Eicosatetraenoic acid	ETA	C20:4n-3
Eikósapentensýra	Eicosapentaenoic acid	EPA	C20:5n-3
Dókósahexaensýra	Docosahexaenoic acid	DHA	C22:6n-3
Ómega-6 fitusýrur	Omega-6 fatty acids		
Línólsýra	Linoleic acid	LA	C18:2n-6
Gammalínólensýra	Gammalinolenic acid	GLA	C18:3n-6
Díhómogammalínólensýra	Dihomogammalinolenic acid	DGLA	C20:3n-6
Arakídónsýra	Arachidonic acid	ARA	C20:4n-6
Dókósapentaensýra	Docosapentaenoic acid	DPA	C22:5n-6

sjúkdóma, en flestar rannsóknir hafa beinst að þeim. Einnig verður fjallað um spennandi niðurstöður sem fengist hafa við rannsóknir á meðferð ýmissa bólgusjúkdóma en þar ber hæst nýlegar rannsóknir á ikt-sýki og ónæmisglóbúlín A (immunoglobulin A, IgA) nýrnameini. Þá verður skýrt frá mögulegri notkun þessara fitusýra til að flýta taugaproska ungbarna sem nærð eru með þurrmjólk og að lokum rannsóknum á meðferð geðsjúkdóma sem óhætt er að segja að hafi gefið mjög athyglisverðar niðurstöður.

Í þeim rannsóknum sem hér verður fjallað um hafa ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur verið gefnar á mismunandi formi, ýmist sem lýsi sem við Íslendingar þekkjum eða sem fiskolíur er hreinsaðar hafa verið af A- og D-vítamíni. Þessar hreinsuðu fiskolíur innihalda mishátt hlutfall ómega-3 fjölómattaðra fitusýra, allt frá um 30% og upp í 85%, og getur slíkt valdið nokkrum ruglingi. Í grein okkar er lýsi skilgreint sem hreinsuð fiskolía er inniheldur A- og D-vítamín en fiskolía er notað yfir A- og D-vítamín-snauðar afurðir. Leitast er við að lýsa meðferðarrannsóknum út frá magni ómega-3 fjölómattaðra fitusýra þar sem því verður við komið og skammtastærðir

skilgreindar út frá þeim. Að öðru leyti vísam við til þeirra afurða sem rannsakaðar hafa verið og á það sérstaklega við um faraldsfræðilegar rannsóknir.

Lífefnafræði og líffræðileg áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra

Helstu fitusýrur í fiskafurðum eru EPA sem er 20 kolefnisatóm að lengd og inniheldur fimm tvítengi í keðjunni [20:5(5,8,11,14,17), 20:5n3], og DHA sem er 22 kolefni að lengd og hefur sex tvítengi [22:6(4,7,10,13,16,19), 22:6n3]. Þessar fitusýrur eru fjölómattaðar þar sem þær eru með fleiri en eitt tvítengi í kolefniskeðjunni og eru nefndar ómega-3 fitusýrur þar sem fyrsta tvítengið er staðsett milli þriðja og fjórða kolefnisatóms frá metýlenda fitusýrunnar (mynd 1, tafla I). Menn og önnur spendýr hafa hæfni til að lengja og afmetta α-línólensýru í EPA og DHA en þessi ferli eru hægvirkt og takmarkast mögulega af aldri (6) og sjúkdómum, svo sem háþrýstingi og sykursýki (7). Því er mikilvægt og jafnvel nauðsynlegt fyrir suma að fá þessar fitusýrur úr fæðu til að ná æskilegri þéttni í blóði og vefjum en þá þéttni er unnt að meta með mælingum á hlutfalli fitusýranna í hinnum rauðra blóðkorna. Frumur líkamans geta hins vegar lengt EPA og myndað þannig DHA og öfugt (mynd 1).

Ómega-6 fjölómattaðar fitusýrur eru frábrugðnar ómega-3 fjölómattaðum fitusýrum að því leyti að fyrsta tvítengið er milli sjötta og sjöunda kolefnisatóms frá metýlendanum (mynd 1). Mikilvægust þeirra er arakídónsýra sem líkaminn myndar úr línólsýru. Ómega-6 og ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur eru mikilvægar í uppbyggingu frumhimna auk þess að vera hvarfefni til myndunar svonefndra eikósanóíða en þeir eru fjölskylda líffræðilega virkra fituefna eða fituboðefna sem mynduð eru með hýdroxýleringu fitusýranna um kýklóoxýgenasa og lípoxýgenasa ferli (mynd 2). Meðal eikósanóíða eru prostaglandín, þromboxön, leukotríen, lípoxín, hýdróperoxýeikósa-

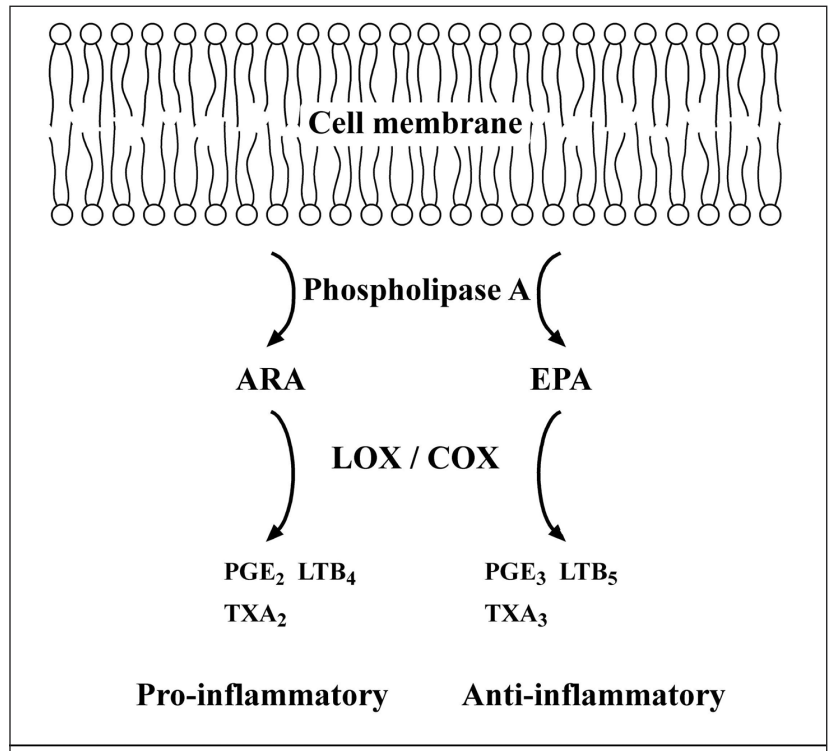
tetraensýrur og hýdroxýeikósatetraensýrur. Eikósanóíðar hafa áhrif á fjölmörg lífeðlisfræðileg og meinalífeðlisfræðileg viðbrögð, svo sem viðnám æða, segamyndun, gróningu sára og bólguviðbrögð en hafa yfirleitt skamman helmingunartíma og verka staðbundið (8).

Eikósanóíðar er myndast úr arakídónsýru nefnast díenóískir eikósanóíðar og í þeim flokki eru meðal annars prostaglandín E2, þromboxan A2 og leukótríen B4 (9). EPA getur líka virkað sem hvarfefni fyrir kýlóoxýgenasa og leiðir til myndunar tríenóískra eikósanóíða, svo sem prostacyklíns (prostaglandín I3) sem hefur æðavíkkandi áhrif og hamlar kekkjun (þyrpingu) blóðflagna (10), og þromboxans A3 sem hvorki hefur teljandi æðaherpanði áhrif né hvetjandi áhrif á kekkjun blóðflagna (11). Promboxan A2 sem myndað er úr arakídónsýru, hvetur hins vegar herpingu æða og kekkjun blóðflagna. EPA er einnig ákjósanlegt hvarfefni fyrir lípoxýgenasa og leiðir til myndunar leukotríens B5, sem hefur litla líffræðilega virkni (9, 12, 13). Á hinn bóginn er leukotríen B4 sem kemur frá arakídónsýru lykilboðefni fyrir þáttöku hvítra blóðfrumna í bólgu.

Hlutfallsleg aukning styrks EPA og DHA miðað við arakídónsýru í frumuhimnum getur því breytt jafnvægi díenóískra og tríenóískra eikósanóíða (mynd 2) og þar með haft hagstæð áhrif á meinalífeðlisfræðileg ferli í ýmsum sjúkdómum, til dæmis háþrýstingi, æðakölkun og bólgusjúkdómum. Mýmargar frumurannsóknir og dýratilraunir styðja að svo sé. Auk hærra hlutfalls tríenóískra eikósanóíða í blóði og frumuhimnum hefur verið sýnt fram á minni framleiðslu á interleukín-1 og æxlisdrepsþætti (tumor necrosis factor) í örvuðum einkyrningum eftir meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum (14). Ómega-3 fjölómettaðar fitusýrur draga einnig úr gleypni átfrumna og tjáningu vefjaflokkasameinda og viðloðunarsameinda (15, 16). Ríkulegt magn ómega-3 fjölómettaðra fitusýra í fæði minnkar jafnframt marktækt tilfærslu einkyrninga í átt að efnaboðum (chemotactic signals) (14, 17). Ekki er ólíklegt að þessi áhrif á einkyrndar bólgufrumur séu vegna minna framboðs á leukotríen B4.

Ómega-3 fjölómettaðar fitusýrur og hjarta- og æðasjúkdómar

Á síðustu áratugum hafa komið fram ýmsar vísbendingar um gagnsemi ómega-3 fjölómettaðra fitusýra og fiskneyslu við hjarta- og æðasjúkdómum. Margar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa litið á samband fiskneyslu og dauðsfalla almennt og/æða dauðsfalla af völdum hjartasjúkdóma en niðurstöður hafa ekki verið samhljóða. Flestar rannsóknir hafa sýnt lægri dánartíðni í tengslum við fiskneyslu (18-22) en aðrar hafa engan ávinning sýnt (23-25) og fáeinar hafa sýnt aukna dánartíðni (26, 27). Þetta misræmi gæti meðal



annars skýrst af mismunandi áhrifum feits og magurs fiskmetis (28) eða mismunandi áhrifum fiskneyslu meðal hinna ýmsu áhættuhópa (29). Hafa verður þó í huga að rannsóknir sem þessar geta einungis sýnt fram á tengsl mataræðis og sjúkdóma en ekki sannað orsakasamband þar á milli. Þannig gætu tengsl fiskneyslu og minni dánartíðni stafað af því að þeir sem neyta fiskafurða hreyfi sig meira eða hugi meira að heilsu sinni en aðrir og verði því langlífari.

Fjöl margar vel unnar framskyggnar samburðarrannsóknir hafa komið fram á síðustu árum og áratugum sem staðfest hafa gildi ómega-3 fjölómettaðra fitusýra í meðferð ýmissa sjúkdóma í hjarta og æðakerfi. Þannig virðast ómega-3 fjölómettaðar fitusýrur leiða til lækkunar þriglýseríða í blóði, lækka blóðþrýsting, hindra æðakölkun og bæta blóðflæði í smáæðum og hafa fyrirbyggjandi áhrif á takttruflanir í hjarta.

Hækkun þéttni þriglýseríða í blóði

Hækkun þéttni þriglýseríða í blóði er einn af áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Fjöl margar rannsóknir hafa sýnt að aukin fiskneysla og meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum leiðir til verulegrar lækkunar á þéttni þriglýseríða í blóði (30), til dæmis leiddi meðferð með 4 g af Omacor™ daglega til 45% lækkunar á blóðþéttni þriglýseríða samanborið við lyfleysu hjá einstaklingum með of háa þéttni þriglýseríða í blóði (31). Í þeirri rannsókn lækkaði einnig *LDL-kólesteról og marktæk hækkun mældist á *HDL-kólesteróli. Þau áhrif hafa þó ekki komið fram í öllum rannsóknum og hafa sumar sýnt hækkun á þéttni LDL-kólesteróls í blóði (30). Þessi áhrif ómega-3 fjölómettaðra fitusýra á blóðfitur má rekja

Figure 2. Eicosanoid formation from arachidonic acid (ARA) and eicosapentaenoic acid (EPA) derived from cell membrane phospholipids. Abbreviations:

LOX; lipoxygenase, COX; cyclooxygenase, PGE₂; prostaglandin E₂, TXA₂; thromboxane A₂, LTB₄; leukotriene B₄, PGE₃; prostaglandin E₃, TXA₃; thromboxane A₃, LTB₅; leukotriene B₅.

* LDL = low density lipoprotein
* HDL = high density lipoprotein

til aukinnar virkni lípóprótein lípasa sem stuðlar að auknu niðurbroti þríglýseríða en einnig hefur verið sýnt fram á minnkaða framleiðslu og losun þríglýseríða og *VLDL í lifur (32-34).

* VLDL = very low density lipoprotein

Þó einsýnt sé að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur lækka þéttni þríglýseríða í blóði hafa enn ekki komið fram langtímarannsóknir sem sýna fram á minnkaða hættu á hjarta- og æðasjúkdómum samfara þessari breytingu á blóðfitu en líklegt verður að teljast að það dragi úr þeirri áhættu. Svo afgerandi eru áhrifin til lækkunar þríglýseríða í blóði að Omacor™ hefur verið skráð í þessum tilgangi í ýmsum löndum Evrópu og sótt hefur verið um markaðsleyfi fyrir lyfið í Bandaríkjunum.

Háþrýstingur

Háþrýstingur er mjög algengt heilsufarsvandamál í vestrænum samfélögum og áhugi á meðferð hans með breytingum á mataræði eða fæðubótarefnum hefur verið mikill (35). Þó meinalífeðlisfræði háþrýstings sé að miklu leyti óþekkt eru ýmis atriði í líffræði ómega-3 fjölómattaðra fitusýra sem benda til að þær geti komið að gagni við meðferð hans. Má þar nefna aukna myndun eikósanóíða með æðavíkkandi eiginleika, svo sem prostacyklíns, og bein áhrif á samdrátt sléttvöðvafruma í æðaveggjum (36). Einnig hafa sumar rannsóknir sýnt fram á minnkuð viðbrögð æða við æðaherpanði efnun, svo sem angíótensíni II, og aukinn eftirgefanleika æðaveggja (37-39), en aðrar hafa ekki leitt í ljós slík áhrif (40, 41).

Margar vandaðar samanburðarrannsóknir á meðhöndlun háþrýstings með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum hafa litið dagsins ljós og sumar þeirra sýnt fram á umtalsverða lækkun slagbils- og/eða lagbilsþrýstings (42,43) en aðrar hafi ekki staðfest þann ávinning (35, 44). Þennan mun á niðurstöðum er erfitt að skýra. Þó kom í ljós í einni af stærri rannsóknunum að blóðþrýstingslækkandi áhrif voru í öfugu sambandi við hlutfall ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í blóðfitu og að ekki urðu marktæk áhrif á blóðþrýsting meðal þeirra sem þegar neyttu fiskmetis að minnsta kosti þrisvar í viku (42). Því geta skammtar, meðferðarheldni og aðrir eiginleikar þýðisins haft afgerandi áhrif. Í fjölrannsóknagreiningu sem tók til 17 samanburðarrannsóknna kom fram marktæk lækkun, eða 5,5 mmHg í slagbils- og 3,5 mmHg í lagbilsþrýstingi, við meðferð með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum hjá einstaklingum með háþrýsting, en höfundarnir bentu réttilega á að flestar rannsóknirnar náðu yfir stutt tímabil eða minna en þrjá mánuði þannig að langtímaáhrif eru ekki ljós (45). Skammtar voru nokkuð mismunandi en líklega koma lægri skammtar en 2,5 til 3 g á dag ekki að gagni (46). Áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra til lækkunar blóðþrýstings virðast því vera talsverð en þörf er á stórum samanburðarrannsóknunum sem ná yfir langan tíma til að skera úr um hvort ávinningur er af þeirri meðferð. Líkt og með áhrif til lækk-

unar á þéttni þríglýseríða í blóði er ekki vitað hvort blóðþrýstingslækkandi áhrif leiða til lækkunar á dánartíðni eða tíðni fylgikvilla vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Á hitt er þó að líta að lág aukaverkanatíðni og jákvæð áhrif á blóðfitu og æðasjúkdóma almennt hljóta að veða þungt við ákvörðun meðferðar.

Æðakölkun

Tilraunir í svínum og öpum (rhesus monkey) hafa leitt í ljós að langvarandi gjöf ómega-3 fjölómattaðra fitusýra dregur úr myndun æðakölkunar (47, 48), en ekki hefur tekist að sýna fram á þau áhrif í kaninum (49). Ekki liggja fyrir rannsóknir í mönnum þar sem meðferð með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum hefur verið borin saman við lyfleysu eða aðra meðferð til að koma í veg fyrir æðakölkun í kransæðum en hins vegar hefur slík meðferð verið könnuð hjá sjúklingum sem greinst hafa með kransæðasjúkdóm. Stærsta rannsóknin er svonefnd GISSI-rannsókn þar sem 11.324 einstaklingum sem höfðu greinst með hjartadrep var skipt í fjóra hópa með slembidreifingu (50). Af þeim fengu 2836 sjúklingar 880 mg af ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum á dag, 2830 fengu 300 mg af E-vítamíni á dag, 2830 fengu hvort tveggja og 2828 fengu hvorugt. Sjúklingunum var fylgt eftir í 3,5 ár að meðaltali. Meðferð með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum leiddi til 10-15% fækkunar dauðfalla samanborið við lyfleysu en E-vítamín hafði ekki marktæk áhrif. Smærri rannsóknir á sjúklingum sem lifað hafa af brátt hjartadrep benda til sömu niðurstöðu (51, 52). Einnig hefur verið sýnt fram á hægari framvindu kransæðakölkunar (53) og minni hættu á þrængslum í bláæðagræðingum eftir hjáveituaðgerðir á kransæðum (54) meðal sjúklinga sem meðhöndlaðir hafa verið með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum samanborið við lyfleysu. Rannsóknir á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra til að fyrirbyggja endurmyndun þrængsla í kransæðum eftir vikkun þeirra hafa hins vegar ekki verið samhljóða, nokkrar hafa sýnt marktækan ávinning (55, 56) en aðrar engan (57, 58).

Með hliðsjón af þekkingu á áhrifum ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á áhættuþætti æðakölkunar, svo sem háþrýsting og aukna þéttni þríglýseríða í blóði, er rökrétt að ætla að þær geti hamlað myndun æðakölkunar. Þá benda smærri rannsóknir til að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur lækki hómósýsteinþéttni í blóði (59) og minnki upptöku LDL-kólesteróls í bandvefsfrumum (60). Rannsóknir síðustu ára hafa einnig leitt í ljós mikilvægi bólgu í meinmyndunarferli æðakölkunar (61). Því má leiða að því líkum að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur dragi úr æðakölkun vegna myndunar bólguleitjandi eikósanóíða og vegna hamlandi áhrifa á kekkjun blóðflagna og fjölgun sléttvöðvafrumna (3, 36). Þá hefur komið í ljós að innsetning ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í frumuhimnur veldur breytingum á fljótanleika (fluidity) himnanna. Þetta leiðir til minnkaðrar seigju blóðs og aukins sveigjan-

leika eða aflögunarhæfni rauðra blóðkorna og gæti því bætt flutning sýrefnis í kólkuðum æðum til vefja (62). Verkunarmáti þessara fitusýra getur því verið margslunginn og vísbendingar um gagnsemi þeirra í kransæðasjúkdómum verða að teljast mjög sterkar. Nýlega var meðferð eftir hjartadrep samþykkt sem ábending fyrir sérlyfið Omacor™ í Bretlandi.

Hjartsláttartruflanir

Frumu- og dýratilraunir benda eindregið til að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur geti komið að miklu gagni við meðferð alvarlegra hjartsláttartruflana. Þannig hafa rannsóknir á hjartavöðvafrumum úr rottum sýnt að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur minnka ertanleika þeirra og virðist verkunarmátinn vera gegnum hindrun á Na⁺-göngum í innanfrumuhimnum (sarcolemma). Þessi hömlun veldur minni kalsíumlosun innan frumunnar þannig að sterkara áreiti þarf til að koma af stað hrifspennu (63). Einnig hefur verið sýnt fram á að eikósanóíðar er myndast úr arakíðónsýru geta aukið ertanleika hjartavöðva og valdið hraðataktruflunum en EPA og afleiddir eikósanóíðar hamla slíkum misslætti (64). Þá hafa ýmsar dýratilraunir leitt í ljós að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hindra lífshættulegar takttruflanir í sleglum (65-67), en ekki liggja fyrir rannsóknir á áhrifum þeirra á alvarlegar takttruflanir hjá mönnum. Hins vegar hefur verið litið á áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á aukaslög frá sleglum hjá mönnum og eru niðurstöður þeirra rannsókna misvísandi, sumar hafa sýnt góðan árangur (68) en aðrar, meðal annars íslensk rannsókn, hafa ekki sýnt fram á fækkun slíkra aukaslaga hjá sjúklingum eftir brátt hjartadrep (69). Þá hefur komið í ljós minni hætta á skyndidauða meðal þeirra sem neyta fiskmetis reglulega, og er sú hætta í öfugu hlutfalli við magn ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í frumuhimnum rauðra blóðkorna (20). Benda þessar niðurstöður til þess að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur komi að gagni við að fyrirbyggja lífshættulegar takttruflanir í hjörtum manna (70). Í ljósi þess að ýmis lyf sem notuð hafa verið í meðferð alvarlegra hjartsláttartruflana frá sleglum geta haft í för með sér hættulegar hjartsláttartruflanir (pro-arrhythmic effect) og þannig aukið dánartíðni, gætu ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur komið til álita sem meðferðarúrræði. Þetta þarf þó að rannsaka nánar.

Aðrir sjúkdómar í æðakerfi

Víðtæk áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á blóðkorn og æðar hafa leitt til athugana á gagnsemi þeirra í ýmsum sjúkdómum í æðakerfi, til dæmis við endurtekin fósturlát í andfosfólípíðmótefnaheilkenni (anti-phospholipid antibody syndrome) (71), við Raynaud fyrirbæri (72), í meðgönguháþrýstingi og meðgöngueitrun (73, 74) og í æðasjúkdómum sem tengjast lokastigsnýrnabilun (75). Benda margar þessara rannsókna til að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur komi að

gagni en flestar þeirra eru smáar og þarf að staðfesta niðurstöður þeirra með stærri rannsóknum.

Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur og bólgusjúkdómar

Meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum getur haft hagstæð áhrif á jafnvægi bólguhvetjandi og bólguletjandi þátta og því ekki að undra að slík meðferð hefur verið rannsökuð í ýmsum bólgusjúkdómum. Fjölmargar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra við meðferð bráðra og langvinnra bólgusjúkdóma í tilraunadýrum. Þær hafa skilað mismunandi árangri og ekki er rúm til að tíunda þær hér. Almenn virðist þó sem ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hafi bælandi áhrif á marga tilbúna bólgusjúkdóma í tilraunadýrum en hafa verður í huga að samsvarandi sjúkdómar í mönnum hafa ekki endilega sambærilega meingerð. Á hinn bóginn liggja nú fyrir nokkuð margar klínískar rannsóknir á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra við meðferð bráðra eða langvinnra bólgusjúkdóma í mönnum. Helstu rannsóknirnar hafa farið fram á iktsýki og IgA nýrnameini þar sem ávinningur virðist allnokkur en einnig hafa farið fram smærri rannsóknir á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra við sármyndandi ristilbólgu og asma og langvinnnum teppusjúkdómi í lungum. Verður stuttlega greint frá þeim hér á eftir en um meðferð IgA nýrnameins með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum er fjallað í tengslum við aðra nýrnasjúkdóma.

Iktsýki

Iktsýki er sá bólgusjúkdómur þar sem meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum hefur verið mest rannsökuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að fiskneysla sé til bóta (76) en einnig hafa verið framkvæmdar margar vel hannaðar tvíblindar, lyfleysu-stýrðar samanburðarrannsóknir og sýna þær flestar að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur minnka fjölda bólginna og aumra liða og draga úr morgunstirðleika og alhliða virkniskori sjúkdómsins (77-82). Þessi áhrif voru samfara minnkaðri blóðþéttni interleukín-1 og leukótrien B4 (77, 78, 81). Þá hafa sumar þessara rannsókna leitt í ljós minni þörf fyrir bólgueyðandi gigtarlyf (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) ef ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hafa verið gefnar samhliða (80, 83, 84). Þessar rannsóknir hafa staðið frá þremur upp í 12 mánuði og hafa skammtastærðir ómega-3 fjölómattaðra fitusýra verið mismunandi en yfirleitt á bilinu 2,6 g á dag, upp í 130 mg/kg (9,1 g fyrir 70 kg einstakling) á dag. Í einni rannsókn var gefið 1,3 g af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum daglega í einum meðferðararmi en sá skammtur bar ekki árangur (79). Svo virðist því sem þurfi að gefa í það minnsta 2,6 g af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum á dag og ein rannsókn benti til

Þess að enn hærri skammtar, 54 mg/kg af EPA og 36 mg/kg af DHA á dag, væru árangursríkari en lægri skammtar (85). Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur virðast því geta komið að gagni í meðferð iktsýki, ekki síst til að minnka notkun bólgueyðandi gigtar-lyfja. Langtímarannsóknna með og án annarra lyfja er þó þörf til að finna þeim réttan sess í heildarmeðferð sjúkdómsins.

Sáraristillbólga

Nokkrar rannsóknir hafa verið framkvæmdar þar sem gerður hefur verið samanburður á ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum og lyfleysu við meðferð á vægri eða meðalsvæsinni sárabólgu í ristli, aðallega í fjærenda ristils. Þær sýna að gjöf ómega-3 fjölómattaðra fitusýra dregur að einhverju leyti úr virkni sjúkdómsins og getur minnkað þörf fyrir barkstera (86-88). Ein rannsókn sýnir þó að þau áhrif eru ekki eins mikil og af súlfasalazíni (89).

Asmi og langvinnur teppusjúkdómur í lungum

Þær rannsóknir sem gerðar hafa verið á virkni ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á asma hafa ekki sýnt óyggjandi ávinning (90). Þó eru vísbendingar um að þær geti komið að gagni við meðferð asma hjá börnum (90, 91). Enn fremur benda faraldsfræðilegar rannsóknir til almennt betri lungnaheilsu hjá þeim er neyta fæðu sem auðug er af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum (92) og minni hættu á langvinnu teppusjúkdómi í lungum hjá reykingamönnum með hátt hlutfall DHA í blóðfitu (93). Því er líklegt að samband ómega-3 fjölómattaðra fitusýra og langvinnra lungnasjúkdóma verði athugað nánar og að rannsóknir á meðferð þessara sjúkdóma með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum muni líta dagsins ljós.

Bráðir bólgusjúkdómar

Fjölmargar rannsóknir hafa kannað áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á bráða bólgusjúkdóma og sýkingar í mönnum og dýrum. Dýratilraunir benda sterklega til minni bólgusvörunar og betri útkomu hjá sýktum dýrum sem meðhöndluð hafa verið með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum (94). Meðal annars hafa nýlegar íslenskar rannsóknir sýnt fram á lengri lifun músa sem sýktar voru með *Klebsiella pneumoniae* og fengu lýsi samanborið við ólífuolíu (95). Þær rannsóknir sýndu ekki fram á áhrif á bakteríuvöxt *in vivo* þannig að verkunarmátinn er að líkindum vegna áhrifa á bólgusvörun (96). Rannsóknir í rottum hafa hins vegar ekki gefið jafn óyggjandi niðurstöður (97).

Einnig hafa verið framkvæmdar nokkuð margar rannsóknir á notkun ómega-3 fjölómattaðra fitusýra við sýkingum og blóðsýkingarheilkenni hjá bráðveiku fólki á gjörgæslu. Þær hafa flestar sýnt færri nýjar sýkingar, styttri tíma í öndunarvél og/eða skemmri legu á gjörgæslu og sumar betri lifun (98-

101). Í þessum rannsóknum hefur þó oftast einnig verið gefið argínín, glútamín og/eða nukleótíð í einhverri samsetningu með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum, stundum kallað ónæmissstyrkjandi fæða, þannig að ekki er unnt að meta eingöngu áhrif fitusýranna. Fjölrannsóknagreiningar á slíkum rannsóknum hafa sýnt marktæka minnkun á nýjum sýkingum en ekki aukna lifun meðal sjúklinga sem fengu þessa meðferð (102, 103).

Tíðaverkir

Talið er að prostaglandín gegni hlutverki í meinalífeðlisfræði tíðaverkja. Árið 1996 var birt bandarísk rannsókn á meðferð tíðaverkja hjá 42 stúlkum á unglingsaldri með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum (104). Þeim var skipt í tvo hópa og fékk annar hópurinn 1080 mg EPA og 720 mg DHA daglega í tvo mánuði og síðan lyfleysu í aðra tvo en hinn fékk fyrst lyfleysu og síðan ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur. Einkenni voru metin með Cox tíðaeinkenskala (Cox Menstrual Symptom Scale) og reyndust mun minni ($P < 0,0004$) meðan á meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum stóð, sem bendir til að þessar fitusýrur dragi verulega úr tíðaverkjum hjá unglingsstúlkum.

Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur og nýrnasjúkdómar

IgA nýrnamein er ásamt iktsýki sá bólgusjúkdómur þar sem meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum hefur verið einna best rannsökuð og byggir á þeim forsendum að þessar fitusýrur geti haft áhrif á myndun eikósanóíða og annarra frumubodfena, myndun millifrumuefnis, blóðþrýsting, prótínmigu og/eða blóðfitu (105). Fjölpætt áhrif fitusýranna hafa einnig leitt til rannsókna á notkun þeirra við ýmsum öðrum nýrnvandamálum, meðal annars cýklósporín-eiturvirkni á nýru, gauklabólgu af völdum rauðra úlfa, myndun kalsíumnýrnasteina samfara ofgnótt kalsíum í þvagi (hypercalciuria) og segamyndun í æðaaðgengi fyrir blóðskilun.

IgA nýrnamein

IgA nýrnamein er algengasta tegund gauklabólgu í veröldinni. Sjúkdómsgangurinn er talsvert breytilegur, er oft góðkynja en í mörgum tilvikum á sér þó stað hægfara hnignun nýrnastarfsemi sem leiðir til lokastignýrnabilunar hjá 20-30% sjúklinga 10-20 árum eftir greiningu (106). Háþrýstingur er algengur fylgikvilli IgA nýrnameins og hefur ásamt mikilli prótínmigu og skertri nýrnastarfsemi, slæmt forspárgildi hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm.

Fjórar slembiraðaðar rannsóknir hafa kannað áhrif ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á IgA nýrnamein (107-110). Tvær af þessum rannsóknum hafa sýnt hagstæð áhrif á nýrnastarfsemi en tvær sýndu ekki fram á marktæk áhrif. Stærstu rannsóknina (106

sjúklingar) framkvæmdu vísindamenn á Mayo-sjúkrahúsinu í Bandaríkjunum en það var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á áhrifum daglegrar inntöku 12 g af fiskolíu (1,88 g EPA og 1,47 g DHA) samanborið við ólífuolíu hjá sjúklingum með prótínmigu >1 g/d og kreatínín í sermi (S-kreatínín) < 265 $\mu\text{mól/L}$, þar af höfðu 68% hækkað S-kreatínín (110). Meðferðin stóð yfir í tvö ár og reyndist nýrnastarfsemin stöðug hjá hópnum sem fékk ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur en versnaði hjá viðmiðunarhópnum. Aðeins þrír (6%) sjúklingar í fiskolíuhópnum náðu meginlokupunkti sem var 50% hækkan S-kreatíníns en 17 (33%) í lyfleysuhópnum. Hlutfall sjúklinga sem hafði fengið lokastignýrnabilun eða var látinn eftir fjögur ár var 10% í fiskolíuhópnum og 40% í lyfleysuhópnum. Enginn munur var á prótínútskilnaði eða blóðþrýstingsstjórnun hjá hópnum. Rannsókninni var fram haldið (open-label observational study) (111) og reyndist árangur langtíma meðferðar með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum einnig marktækt betri en meðferð með lyfleysu. Þessi rannsókn gefur því til kynna umtalsverðan ávinning af meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum í framangreindum skömmtum fyrir sjúklinga með alvarlegt form IgA nýrna-meins. Sami rannsóknarhópur sýndi nýlega fram á að hærri skammtar af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum leiddu ekki til betri útkomu (112). Aðrar rannsóknir hafa gefið mismunandi niðurstöður, rannsókn frá Japan með mun færri sjúklingum sýndi svipaðan ávinning (107) en hins vegar sýndu rannsóknir frá Ástralíu (108) og Svíþjóð (109) engan ávinning af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum. Báðar þessar rannsóknir voru þó smáar og eftirfylgdartími skammur (sex mánuðir) í þeirri síðarnefndu.

Fjölrannsóknagreining er sameinaði þessar fjórar samanburðarrannsóknir og eina sem bar saman sjúklinga fyrir og eftir meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum (113) sýndi að þegar tekið var tillit til mismunandi eftirfylgdar reyndist ávinningur af fiskolíu meðferð ekki tölfræðilega marktækur en minniháttar ávinningur virtist líklegur (114). Höfundarnir mæltu með stórra lyfleysustýrðri rannsókn með langtímaeftirfylgd og er slík rannsókn nú í gangi í Bandaríkjunum (115).

Þar til niðurstöður úr þeirri rannsókn liggja fyrir kemur mjög til álita að meðhöndla alla sjúklinga með IgA nýrna-mein með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum, bæði þá sem hafa sjúkdóminn á alvarlegu stigi þar sem vísbendingar um ávinning verða að teljast mjög sterkar og jafnvel einnig þá sem eru með vægari form IgA nýrna-meins. Þótt rannsóknir liggja ekki fyrir um gildi meðferðar með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum hjá þeim síðarnefndu eru nokkrar líkur á ávinningi og meðferðin án teljandi aukaverkana. Lágskammta meðferð Mayo-hópsins, EPA 1,88 g og DHA 1,47 g á dag, er sú meðferð sem líklega hentar best.

Eiturverkun cyklósporíns á nýru

Cyklósporín er ónæmisbælandi lyf sem hefur valdið straumhvörfum við meðferð líffæraþega. Sá böggull fylgir þó skammrifi að lyfið getur bæði valdið afturkræfri starfrænni skerðingu á nýrnastarfsemi og óafturkræfum æða- og pípluskemmdum sem leitt geta til nýrnabilunar. Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hafa reynt gagnlegar til að fyrirbyggja nýrnaskemmdir í tilraunadýrum sem fengið hafa cyklósporín (116). Klínískar rannsóknir sem framkvæmdar hafa verið á síðasta áratug eru flestar litlar og ekki samhljóða varðandi áhrif fiskolíu á eiturverkun cyklósporíns (117-120) en flestar styðja þær þó að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur hafi gagnleg áhrif sem kunna að vera skammtaháð (119). Auk verndandi áhrifa þessara fitusýra gegn eiturverkunum cyklósporíns eru vísbendingar um að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur geti aukið ónæmisbælandi áhrif lyfsins (121, 122). Meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum getur því gagnast einstaklingum sem meðhöndlaðir eru með cyklósporíni á ýmsan hátt en þó hefur slík meðferð ekki náð fótfestu. Óvísit aðgengi að öruggu lyfjaformi sem og skortur á stórum rannsóknum þar sem græðingslifun er meginendapunktur á vafalítið stóran þátt í að svo er ekki.

Gauklabólga af völdum rauðra úlfa

Rannsóknir á gauklabólgu af völdum rauðra úlfa í mönnum hafa ekki sýnt fram á marktækan ávinning af meðferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum og hafa því ekki uppfyllt þær væntingar sem dýratilraunir hafa gefið tilefni til.

Kalsíumnýrnasteinar

Hækkuð þéttni arakídónsýru í blóðvökva og aukið hlutfall þeirrar fitusýru í hinnum rauðra blóðkorna hafa fundist hjá sjúklingum með kalsíumnýrnasteina. Enn fremur hefur greinst aukinn útskilnaður prostaglandíns E2 í þvagi þessara sjúklinga en það bendir til hlutverks díenóískra eikósanóíða í meinmyndun kalsíumofgnóttar í þvagi sem er vel þekktur áhættuþáttur fyrir myndun kalsíumnýrnasteina (123). Sýnt hefur verið fram á að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur geta dregið úr kalsíumofgnótt í þvagi hjá sjúklingum með nýrnasteina. Baggio og samstarfsmenn bættu daglegum skammti af 2,6 g EPA og DHA við fæði sjúklinga með kalsíumnýrnasteina í 30 daga. Það leiddi til lækkunar á hlutfalli arakídónsýru í blóðfitu, minnkunar á útskilnaði kalsíum og fosfats í þvagi auk þess sem það dró úr uppsogi kalsíum frá görn (124). Þessar niðurstöður benda til að ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur geti haft hagstæð áhrif á undirliggjandi efnaskiptaraskanir og gæti það minnkað klínískar afleiðingar nýrnasteina. Langtíma meðferðartilraun er þörf.

Segamyndun í æðagræðlingi fyrir blóðskilun

Lokun æðaaðgengis vegna segamyndunar er algengasta orsök sjúkráhúsinnlagna sjúklinga sem eru í lang-

vinnri blóðskilunarmedferð. Oft er æðaaðgengið myndað með ísetningu gerviaðargræðlings sem tengir saman slagæð og bláæð. Meira en 75% slíkra græðlinga lokast vegna segamyndunar á fyrsta ári (125).

Nýleg, lyfleysustýrð rannsókn á sjúklingum í blóðskilunarmedferð sem fengu gerviaðargræðling sýndi að tíðni opinna græðlinga eftir eitt ár var 76% hjá hópi sjúklinga sem var meðhöndlaður með 4 g af 80% etýlestraþykki ómega-3 fjölómattaðra fitusýra á dag en 15% hjá samanburðarhópnum (126). Þennan ávinning má ef til vill rekja til myndunar tríenóískra prostanoíða sem draga úr kekkjunarhæfni blóðflagna, beinna áhrifa á æðapelsfrumur eða minni myndunar bólgu- og vaxtarhvetjandi frumuboðefna. Ef þessi stórkostlegu áhrif af meðhöndlun með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum verða staðfest í öðrum rannsóknum gæti þetta valdið byltingu fyrir blóðskilunarsjúklinga með gerviaðaraðgengi.

Ómega-3 fjölómattaðar fitusýrur og miðtaugakerfið

Í miðtaugakerfi heilbrigðra einstaklinga er ríkulegt magn fjölómattaðra fitusýra. Mest er af arakídónsýru og DHA en þessar tvær fitusýrur eru um það bil 20% af þurrþyngd heilans (5, 127, 128) og DHA er allt að 40% fitusýra í sjónhimnu (5, 127). Þessar löngu fjölómattuðu fitusýrur eru því mikilvægar byggingareiningar frumuhimna taugakerfisins og líklegt að þær hafi áhrif á boð milli taugafrumna og virkni himnubundinna viðtækja, jónaganga og ensíma (5, 127, 129).

Áhrif á taugaþroska

Ýmislegt bendir til að fyrirburar og nýburar geti ekki myndað nægilega mikið af arakídónsýru og DHA þrátt fyrir fullnægjandi magn forstíganna línólsýru og α -línólenýru í fæðu (6, 130, 131). Hafa sumir dregið þá ályktun að arakídónsýra og DHA séu í raun lífsnauðsynlegar fyrir yngstu börnin og því eigi að bæta þeim í þurrmjólk sem þeim er ætluð (132). Þetta hefur einnig leitt til nokkuð víðtækra rannsókna á tengslum mataræðis og fitusýruinnihalds heila og taugaþroska ungbarna þar sem vitað er að brjóstamjólk inniheldur allar þær fitusýrur sem barnið þarfnast en óbætt þurrmjólk og kúamjólk innihalda hvorki arakídónsýru né DHA (5, 133).

Rannsóknir á heilavef barna sem dóu vöggudaða innan fjögurra mánaða aldurs sýndu að marktækt meira var af DHA í heila þeirra barna sem nærst höfðu á brjóstamjólk en í samanburðarhópi sem nærst hafði á óbættu þurrmjólk (134) og staðfesta þannig afgerandi áhrif næringar á fitusýruinnihald í heilavef ungbarna.

Fjölrannsóknagreiningar á áhrifum DHA-uppbótar í þurrmjólk á sjónskerpu hraustra fullbura annars vegar og hins vegar fyrirbura á aldrinum eins til 12 mánaða, benda einnig eindregið til þess að sjón þeirra

barna sem nærðust á DHA-bættu þurrmjólk þroskist fyrir en hjá þeim sem ekki fengu hana en langtímaáhrif á sjón eru ekki þekkt (135, 136).

Niðurstöður einstakra rannsókna sem beinst hafa að nauðsyn DHA og arakídónsýru fyrir almennan taugaþroska hafa þó ekki verið einhlítar. Eldri rannsóknir sýndu að taugaþroski tveggja ára barna sem nærðust á brjóstamjólk var meiri en barna sem nærð voru með þurrmjólk (137) en nýlegar rannsóknir hafa gefið nokkuð misvísandi niðurstöður. Til dæmis birtust nýlega tvær ítarlegar rannsóknir og sýndi önnur fram á jákvæð áhrif á taugaþroska fyrirbura með fæðingarþyngd undir 1250 g þegar þeim var gefin DHA- og arakídónsýrubætt þurrmjólk allt fyrsta árið (138) en hin rannsóknin sem gerð var á fullburða börnum sýndi engin áhrif á taugaþroska við 14 mánaða aldur (139). Þá sýndi rannsókn á fullburða börnum ekki mun á taugaþroska við 18 mánaða aldur meðal barna sem fengu DHA- og arakídónsýrubætta þurrmjólk samanborið við börn sem fengu ýmist hefðbundna þurrmjólk eða brjóstamjólk fyrstu sex mánuði ævinnar (140). Í annarri rannsókn sem gerð var á fullburða börnum fékk einn hópur DHA-bætta þurrmjólk, annar fékk DHA- og arakídónsýrubætta þurrmjólk, þriðji hópurinn hefðbundna þurrmjólk og sá fjórði brjóstamjólk í 12 mánuði frá fæðingu (141). Ekki reyndist munur á taugaþroska barnanna í þessum hópum við 12 mánaða aldur. Við 24 mánaða aldur kom þó í ljós að börn sem nærst höfðu á brjóstamjólk höfðu þroskast marktækt betur en ekki var munur á hinum hópnum. Loks sýndi bandarísk rannsókn að Vitsmunarþroskavísir Baley's (Baley's Mental Developmental Index) við 18 mánaða aldur var marktækt hærra hjá börnum sem fengu DHA- eða DHA- og arakídónsýrubætta þurrmjólk í fjóra mánuði frá fæðingu en hjá samanburðarhópi sem fékk venjulega þurrmjólk (142). Langtímaáhrif slíkrar meðferðar á heildarþroska og vöxt ungbarna sem fengið hafa næringu bætt með ómega-3 fjölómattuðum fitusýrum hafa þó ekki verið könnuð með fullnægjandi hætti.

Þó niðurstöður séu ekki einhlítar hefur nefnd sérfræðinga á vegum Alþjóða heilbrigðisstofnunarinnar og Matvæla- og landbúnaðarstofnunar Sameinuðu þjóðanna mælt með því að þurrmjólk sem ætluð er fullburða börnum innihaldi 3,5% fitu þar sem 0,38% fitunnar er DHA (20 mg/kg/líkamsþyngdar á dag) og þurrmjólk sem ætluð er fyrirburum innihaldi 4% fitu, þar af 0,60% DHA (40 mg/kg/líkamsþyngdar á dag) (136). Á Íslandi fæst þurrmjólk sem er bæði DHA- og arakídónsýrubætt en ekki er völ á kúamjólk sem bætt er með þessum fitusýrum.

Geðsjúkdómar

Á undanförunum árum hafa verið gerðar margar rannsóknir á sambandi ómega-3 fjölómattaðra fitusýra og geðhvarfaveiki, þunglyndi og geðklofa (127, 128, 143-145) og hafa komið fram sterk tengsl milli

lágur þéttni ómega-3 fjölómattaðra fitusýra í blóðvökva eða hinnum rauðra blóðkorna og þessara geðraskana (146-148).

Geðhvarfaveiki

Nýlega birtust niðurstöður lyfleysustýrðrar sam-
burðarrannsóknar þar sem geðhvarfaveiki var með-
höndluð með háum skömmtum af ómega-3 fjöló-
mettuðum fitusýrum (6,2 g af EPA og 3,4 g af DHA á
dag) en annarri meðferð (lyfjameðferð og viðtals-
meðferð) var ekki breytt á rannsóknartímanum (143).
Þrjátíu sjúklingar sem allir uppfylltu greiningarskil-
yrði *DSM-IV fyrir geðhvarfaveiki tóku þátt í rann-
sókninni sem stóð í fjóra mánuði og var tvíblind. Nið-
urstöðurnar sýndu marktækt lengra tímabil þar sem
oflætis varð ekki vart hjá þeim sjúklingum sem með-
höndlaðir voru með ómega-3 fjölómettuðum fitusýr-
um ($P=0,002$) en einnig stóðu þeir sjúklingar sig mark-
tækt betur á stöðluðum oflætis- og þunglyndispróf-
um. Þó þessi rannsókn sé frekar lítil bendir hún ein-
dregið til gagnsemi meðferðar með ómega-3 fjöló-
mettuðum fitusýrum við geðhvarfaveiki en nauðsyn-
legt er að endurtaka rannsóknina á stærri hópi sjúk-
linga og með lengri eftirfylgd.

Þunglyndi

Faraldsfræðirannsóknir hafa sýnt fram á samband
lítillar fiskneyslu og þunglyndis (149). Einnig hefur
endurtekið verið sýnt fram á aukið hlutfall ómega-6
fjölómattaðra fitusýra samanborið við ómega-3 fjöló-
mettaðar fitusýrur í hinnum rauðra blóðkorna hjá
sjúklingum með þennan sjúkdóm (148, 150). Þessar
rannsóknir varpa þó ekki ljósi á hvort skortur á
ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum veldur þunglyndi
og gagnsemi ómega-3 fjölómattaðra fitusýra við með-
ferð sjúkdómsins hefur enn ekki verið rannsökuð til
hlítar (127, 128).

Geðklofi

Ýmsar rannsóknir hafa staðfest minnkaða þéttni bæði
ómega-6 og ómega-3 fjölómattaðra fitusýra (einkum
arakídónsýru og DHA) í hinnum rauðra blóðkorna
hjá sjúklingum með geðklofa, hvort sem þeir hafa
verið meðhöndlaðir með geðlyfjum eða ekki (151,
152). Rannsóknir á látnum einstaklingum með geð-
klofa hafa staðfest sömu breytingar á fitusýrusam-
setningu í heila þeirra en áberandi lítið er þar af ara-
kídónsýru (129, 153). Niðurstöður rannsókna með ³¹P
segulómunarlítrófsgreiningu (magnetic resonance
spectroscopy) á miðtaugakerfi geðklofasjúklinga benda
til þess að lága þéttni áðurnefndra fitusýra megi skýra
að hluta til með aukinni losun þeirra úr hinnum
taugafrumna (154-156). Talið er að þessi aukna losun
fitusýranna úr frumuhinnum stafi af aukinni virkni
fosfólípasa A2 (145, 157, 158). Sú staðreynd að lyf
sem notuð eru við geðklofa draga úr virkni fosfólípasa
A2 og auka þéttni fjölómattaðra fitusýra í hinnum

rauðra blóðkorna og heila (159) styður þá kenningu
að aukin virkni fosfólípasa A2 sé mikilvægur hlekkur
í meinmyndun sjúkdómsins. Umhverfispættir, svo
sem næring (134, 160), reykingar (129) og breytingar
á hormónabúskap (161), geta einnig haft afgerandi
áhrif á fitusýrusamsetningu líkamans.

Fáar rannsóknir hafa verið gerðar þar sem geð-
klofasjúklingar hafa verið meðhöndlaðir með ómega-
3 og/eða ómega-6 fjölómettuðum fitusýrum. Nýlega
var þó greint frá tveimur mjög vel rannsökuðum sjúkra-
tilfellum þar sem alvarleg einkenni geðklofa bötnuðu
verulega af meðferð með ómega-3 fjölómettuðum
fitusýrum eingöngu (147, 162). Í báðum tilvikum
kom bati fram á fyrstu fjórum til átta vikunum og
voru áberandi áhrif á jákvæð einkenni sjúkdómsins
hjá öðrum sjúklinganna en hjá hinum bæði á jákvæð
og neikvæð einkenni. Þessu samfara varð mikil breyt-
ing til batnaðar á fitusýrusamsetningu í hinnum
rauðra blóðkorna.

Auk þessara sjúkratilfella birtust nýlega nið-
stöður tveggja mjög áhugaverðra tvíblindra frum-
rannsókna (pilot studies) á áhrifum meðferðar með
ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum við geðklofa (146).
Fyrri rannsóknin stóð í þrjá mánuði en þar voru borin
saman áhrif DHA, EPA og lyfleysu á sjúkdómsein-
kenni geðklofa hjá sjúklingum sem að auki voru með-
höndlaðir með geðlyfjum á hefðbundinn hátt. Sjúk-
lingum var slembiraðað í þrjá hópa og fengu 15 sjúk-
lingar 2 g af EPA á dag, 16 voru meðhöndlaðir með 2
g af DHA á dag og 14 sjúklingum var gefin lyfleysa.
Að meðferð lokinni reyndist heildarskor á klínísku
geðklofaprófi (positive and negative syndrome scale,
PANSS) vera marktækt lægra hjá sjúklingum sem
fengið höfðu EPA í samanburði við þá sem fengið
höfðu lyfleysu. Enn fremur kom í ljós að EPA hafði
marktækt meiri áhrif á jákvæð einkenni geðklofa en
DHA en ekki kom fram mælanlegur bati á neikvæð-
um einkennum í neinum hópanna þriggja. Umtals-
verð aukning varð á þéttni EPA og DHA í hinnum
rauðra blóðkorna þeirra sjúklinga sem fengu EPA og
DHA en engra breytinga varð vart í lyfleysuhópnum.
Í seinni rannsókninni sem einnig var tvíblind var 15
nýgreindum geðklofasjúklingum gefið 2 g af EPA
daglega í þrjá mánuði en 15 sjúklingar í samanburðar-
hópi fengu lyfleysu (146). Allir 15 sjúklingarnir í lyf-
leysuhópnum fengu hefðbundna lyfjameðferð við geð-
klofa en einungis níu af 15 sjúklingum í meðferðar-
hópnum fengu slíka meðferð. Þrátt fyrir þennan mun
á notkun hefðbundinna geðlyfja milli hópanna var
meðal PANSS skor mun betra hjá þeim hópi sjúklinga
sem fékk EPA og mestur var munurinn á jákvæðum
einkennum sjúkdómsins.

Þannig benda þessar rannsóknir til þess að með-
ferð með ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum geti leið-
rétt óeðlilega samsetningu fitusýra í frumuhinnum
sjúklinga með geðklofa og dregið verulega úr ein-
kennum sjúkdómsins.

* DSM - IV = Diagnostic and
Statistical Manual of Mental
Disorders

Table II. Potential indications for omega-3 polyunsaturated fatty acids and suggested doses.

Condition	Daily dose of omega-3 fatty acids (mg)
Hypertriglyceridemia	4000 mg
Post-myocardial infarction (GISSI-study)	850 mg
Following coronary artery bypass grafting	3500 mg
Hypertension	3000 mg
Rheumatoid arthritis	2600 mg
Ulcerative colitis	4500 mg
Menstrual pain (adolescent girls)	1800 mg
IgA nephropathy	3300 mg
Cyclosporine-induced vascular disease	4000 mg
Calcium nephrolithiasis	2600 mg
Prophylaxis against hemodialysis access thrombosis	4000 mg
Psychiatric disorders	
bipolar illness	9600 mg
schizophrenia	2000 mg*
Formula fed full term infants	20 mg/kg [#]
Formula fed premature infants	40 mg/kg [#]

* Eicosapentaenoic acid only

Docosahexaenoic acid only

Table III. Products rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids.

	Cod liver oil [#]	Omacor™*	Omega 3 capsules [#]	Omega forte capsules [#]	Heilsutvenna [#]
Capsule size (mg)	5 ml	1000	500	1000	1000
Nutritional content					
EPA (mg)	400	450	75	275	170
DHA (mg)	500	390	75	180	114
Vitamin-A (µg)	230	0	0	0	525
Vitamin-D (µg)	5.6	0	0	0	5
Vitamin-E					
Alpha-tocopherol (mg)	5.6	4	10	0	7
Mixed tocopherols (mg)	0		0	3.6	0

Lysi Ltd., Reykjavik, Iceland

* Solvay Pharmaceuticals, Brussels, Belgium

Abbreviations: EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

Aukaverkanir

Í flestum samanburðarrannsóknum sem framkvæmdar hafa verið hefur ekki komið fram mikill munur á omega-3 fjölómettuðum fitusýrum og lyfleysu með tilliti til aukaverkana. Þó hafa væg meltingarfæra-óþægindi, svo sem ropi og lýsisbragð í munn, ógleði, þemba og hæðabreytingar, verið algengari hjá þeim sem taka þessar fitusýrur og gæti það fylgt hærri skömmtum (110, 112). Einnig verður að hafa í huga að hætta á blæðingum getur aukist vegna áhrifa á blóðflögur (163). Það hefur þó ekki verið staðfest í þeim rannsóknum sem hér hafa verið tíundaðar og meðferð með omega-3 fjölómettuðum fitusýrum verður því að teljast örugg meðferð.

Lyfjaform

Þeir skammtar af omega-3 fjölómettuðum fitusýrum sem notaðir hafa verið við meðferð hinna ýmsu sjúkdóma eru nokkuð háir (tafla II). Þar sem hlutfall þessara fitusýra í lýsi er tiltölulega lágt er óráðlegt að nota það við meðferð sjúkdóma vegna hárrar þéttni A- og D-vítamíns (tafla III). Því er nauðsynlegt að hafa vól á lyfjaformi sem inniheldur herra hlutfall EPA og DHA. Í nokkrum nágrannalöndum okkar hefur fengist markaðsleyfi fyrir sérlyfið Omacor™, sem inniheldur sterka blöndu af EPA og DHA (tafla III). Megináþendingar eru sem fyrr segir hækkuð blóðþéttni þriglýseríða og meðferð eftir brátt hjartadrep. Þetta lyf hefur ekki verið skráð hér á landi en eitt lyfjaform hefur verið verið samþykkt sem náttúruyf (Eskimo-3, Cardinova AB, Uppsalar, Svíþjóð). Það hefur þó ekki verið markaðssett sem slíkt en í heilsu- og matvörubúðum er hægt að kaupa afurðir frá ýmsum framleiðendum sem innihalda mismunandi mikið af omega-3 fjölómettuðum fitusýrum og flokkast sem náttúruvörur (tafla III). Unnt er að reikna út það magn sem ráðlegt er að taka, byggt á skömmtum sem beitt hefur verið við meðferð þess sjúkdóms sem um ræðir (tafla II). Eftir brátt hjartadrep til dæmis er ráðlegt að taka tvö hylki af Omega-forte (Lýsi hf, Reykjavík, Ísland) daglega.

Með vaxandi notkun omega-3 fjölómettaðra fitusýra við meðferð sjúkdóma verður mikilvægi þess að hafa aðgang að öruggu lyfjaformi enn meira því upp hafa komið vissar áhyggjur varðandi öryggi sumra þeirra afurða sem á markaði eru. Þær áhyggjur hafa einkum beinst að mengunarefnum, svo sem snefilmálmum (164) og eiturefnum á borð við fjölklorvífenýlsambönd. Hreinsun er því mikilvæg og notkun andoxunarefna, aðallega tókóferóls, til að fyrirbyggja oxun fitusýranna er mjög þýðingarmikil (165). Í þeim tilvikum þar sem sýnt hefur verið fram á ávinning af meðferð með omega-3 fjölómettuðum fitusýrum, til dæmis við háa blóðþéttni þriglýseríða, eftir hjartadrep, við iktstýki og IgA nýrnameini, er nauðsynlegt að lækna geti ávísað þessum fitusýrum sem öðrum lyfjum í réttri blöndu og styrkleika. Enn fremur þurfa sjúklingar að eiga kost á slíku lyfi á viðráðanlegu verði og gæti það kallað á þátttöku sjúkratrygginga.

Niðurlag

Ljóst má vera af því sem rakið hefur verið hér að framan að omega-3 fjölómettaðar fitusýrur geta nýst við meðferð margra sjúkdóma. Ganga sumir svo langt að mæla með meðferð með omega-3 fjölómettuðum fitusýrum eða aukinni neyslu sjávarfangs sem næsta skrefi í baráttunni við hjarta- og æðasjúkdóma (166, 167). Þótt öðrum þyki þetta nokkuð djúpt í árinna tekið (168) má reikna með að hlutverk omega-3 fjölómettaðra fitusýra eigi eftir að skýrast betur á næstu árum. Óhætt er að segja að þessar fitusýrur séu

góður kostur við meðferð hárrar blóðþéttni þrigglýseríða, iktsýki, IgA nýrnameins og eftir hjartadrep. Notkun í öðrum sjúkdómum þarf frekari rannsókna við og sérstaklega þarf að kanna nánar misræmi í niðurstöðum rannsókna á sumum sjúkdómum, til dæmis háþrýstingi og endurmyndun þrengsla eftir kransæðavíkanir. Mögulegar orsakir geta legið í mismunandi skammtastærðum og mismunandi líkamsbirgðum þátttakenda af ómega-3 fjölómettuðum fitusýrum, E-vítamíni og snefilefnunum zinki og selen sem eru nauðsynleg fyrir efnahvörf sem leiða til nýmyndunar langra fjölómettaðra fitusýra (42, 136). Þá geta náttúruleg uppspretta fitusýranna og hvaða kolefnisfrumeind í glýserólsameind þrigglýseríða fitusýrurnar tengjast líka skipt máli varðandi frásög og þéttni þeirra í vefjum líkamans (169). Einnig er brýnt að svara spurningum um skammtastærðir en skammtar hafa verið á bilinu 1 til 10 g í þeim klínísku rannsóknum sem hér hefur verið fjallað um (tafla II). Loks er heldur ekki ljóst hvort EPA og DHA séu jafngildar eða hafi mismunandi klínísku þýðingu (170-172). Þó ýmsum spurningum sé þannig ósvarað hlýtur hin lága tíðni aukaverkana að gera ómega-3 fjölómettaðar fitusýrur að fýsilegum kosti við meðferð sjúkdóma þar sem sýnt þykir að þær komi að gagni.

Heimildir

- Dyerberg J, Bang HO. A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1982; 161: 7-13.
- O'Keefe JH, Harris WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 607-14.
- Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostagl Leukotrien Ess Fatty Acids* 2000; 63: 351-62.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metabol* 1997; 41: 203-34.
- Heird WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Ped Clin N Amer* 2001; 48: 173-88.
- Utay R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch D, Birch E. Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids* 1996; 31 Suppl: S167-S176.
- De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, Schmidt EB. n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 397-415.
- Donadio JV Jr, Grande JP. Immunoglobulin A Nephropathy: A Clinical Perspective. *J Am Soc Nephrol* 1997; 1324-32.
- Crawford MA. Background to essential fatty acids and their prostanoid derivatives. *Br Med Bull* 1983; 39: 210-3.
- Fischer S, Weber PC. Prostaglandin I₃ is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 1984; 307: 165-8.
- Fischer S, Weber PC. Thromboxane A₃ (TXA₃) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C20: 5 omega 3). *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116: 1091-9.
- Lee TH, Mencia-Huerta J-M, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest* 1984; 74: 1922-33.
- Weaver BJ, Holub BJ. Health effects and metabolism of dietary eicosapentaenoic acid. *Prog Food Nutr Sci* 1988; 12: 111-50.
- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JWM, et al. The effect of dietary supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.
- Calder PC, Bond JA, Harvey DJ, Gordon S, Newsholme EA. Uptake of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. *Biochem J* 1990; 269: 807-14.
- Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, Johnson IT, Lund EK. Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 267-72.
- Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J, Spur BW, et al. Effects of dietary enrichment with EPA and DHA on *in vitro* neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24.
- Kromhout D, Bosschiet EB, de Lezenne C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
- Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, Bosaeus I. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 444-8.
- Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.
- Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 166-75.
- Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish consumption and stroke in men. 30-year findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke* 1996; 27: 204-9.
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 876-87.
- Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 999-1006.
- Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.
- Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996; 31: 243-52.
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385-91.
- Harris WS, Lu G, Rambjor GS, Walen AI, Ontko JA, Cheng Q, et al. Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 254-60.
- Ikeda I, Kumamaru J, Nakatani N, Sakono M, Murota I, Imaizumi K. Reduced hepatic triglyceride secretion in rats fed docosahexaenoic acid-rich fish oil suppresses postprandial hypertriglyceridemia. *J Nutr* 2001; 131: 1159-64.
- Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990; 31: 1549-58.
- Anonymous. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. [erratum appears in JAMA 1992 May 6; 267: 2330.] *JAMA* 1992; 267: 1213-20.
- Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 361-71.
- Kenny D, Warltier DC, Pleuss JA, Hoffmann RG, Goodfriend TL, Egan BM. Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1347-52.
- Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves *in vitro* small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-7.
- McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thrombosis* 1994; 14: 1425-9.
- Grossman E, Peleg E, Shiff E, Rosenthal T. Hemodynamic and neurohumoral effects of fish oil in hypertensive patients. *Am J Hypert* 1993; 6: 1040-5.
- Kothny W, Angerer P, Stork S, von Schacky C. Short term effects of omega-3 fatty acids on the radial artery of patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1998; 140: 181-6.
- Bonaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromsø study. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
- Knapp HR, Fitzgerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 1037-43.
- Lofgren RP, Wilt TJ, Nichol KL, Crespin L, Pluhar R, Eckfeldt J. The effect of fish oil supplements on blood pressure. *Am J Publ Health* 1993; 83: 267-9.
- Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993; 153: 1429-38.
- Bach R, Schmidt U, Jung F, Kiesewetter H, Hennen B, Wenzel E, et al. Effects of fish oil capsules in two dosages on blood pressure, platelet functions, haemorrhological and clinical chemistry parameters in apparently healthy subjects. *Ann Nutr Metabol* 1989; 33: 359-67.
- Weiner BH, Ockene IS, Levine PH, Cuenoud HF, Fisher M, Johnson BF, et al. Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Engl J Med* 1986; 315: 841-6.
- Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovitch D, Wissler RW. Fish oil inhibits development of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 441-9.
- Rich S, Miller JF, Charous S, Davis HR, Shanks P, Glagov S, et al. Development of atherosclerosis in genetically hyperlipidemic rabbits during chronic fish-oil ingestion. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 189-94.
- Anonymous. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
- Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1999; 130: 554-62.

54. Eritslund J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6.
55. Gapinski JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Int Med* 1993; 153: 1595-601.
56. Bairati I, Roy L, Meyer F. Double-blind, randomized, controlled trial of fish oil supplements in prevention of recurrence of stenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 950-6.
57. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994; 90: 2248-57.
58. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-26.
59. Olszewski AJ, McCully KS. Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 53-60.
60. Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 28-35.
61. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
62. Cartwright IJ, Pockley AG, Galloway JH, Greaves M, Preston FE. The effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte membrane phospholipids, erythrocyte deformability and blood viscosity in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1985; 55: 267-81.
63. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 1998; 1: 225-8.
64. Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997; 54: 511-30.
65. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
66. McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Comparative efficacy of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in marmoset monkeys. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 666-9.
67. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-17.
68. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-7.
69. Hardarson T, Kristinnsson A, Skuladottir G, Asvaldsdottir H, Snorrason SP. Cod liver oil does not reduce ventricular extrasystoles after myocardial infarction. *J Int Med* 1989; 226: 33-7.
70. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
71. Rossi E, Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 1993; 2: 319-23.
72. DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish-oil dietary supplementation in patients with Raynaud's phenomenon: a double-blind, controlled, prospective study. *Am J Med* 1989; 86: 158-64.
73. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 907-19.
74. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Brit J Nutr* 1990; 64: 599-609.
75. Rylance PB, Gordge MP, Saynor R, Parsons V, Weston MJ. Fish oil modifies lipids and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43: 196-202.
76. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol* 1996; 7: 256-63.
77. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigaouette J, et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled, crossover study. *Ann Int Med* 1987; 106: 497-503.
78. van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 76-80.
79. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 824-9.
80. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 178-85.
81. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1107-14.
82. Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2343-6.
83. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis—a double-blind placebo controlled study. *Brit J Rheumatol* 1993; 32: 982-9.
84. Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 96-104.
85. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-20.
86. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ, Belluzzi A, Everitt SJ, Holmes GK, et al. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 1992; 33: 922-8.
87. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, DeSchryver-Keeskemeter K, Gramlich TL, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1992; 116: 609-14.
88. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 432-7.
89. Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, et al. Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. *Nutrition* 2000; 16: 87-90.
90. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. [update of Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001283.] *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file.] 2000; CD001283.
91. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Austral* 1996; 164: 137-40.
92. Smit HA, Grievink L, Tabak C. Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 309-19.
93. Shahar E, Boland LL, Folsom AR, Tockman MS, McGovern PG, Eckfeldt JH. Docosahexaenoic acid and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1780-5.
94. Blok WL, Vogels MT, Curfs JH, Eling WM, Burman WA, van der Meer JW. Dietary fish-oil supplementation in experimental gram-negative infection and in cerebral malaria in mice. *J Infect Dis* 1992; 165: 898-903.
95. Björnsson S, Harðardóttir I, Gunnarsson E, Haraldsson A. Dietary fish oil supplementation increases survival in mice following *Klebsiella pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 491-3.
96. Þórisdóttir A, Sigurðsson JR, Erlendsdóttir H, Einarsson I, Gudmundsson S, Gunnarsson E, et al. Áhrif lýsinsneyslu á bakterívöxt *in vivo*. *Læknablaðið* 2001; 87: 715-8.
97. Chyi A, Yeh SL. Effects of dietary fish oil on survival rate, plasma amino acid pattern, and inflammatory-related mediators in diabetic rats with sepsis. *Clin Nutr* 2000; 19: 313-8.
98. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 436-49.
99. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224: 531-40.
100. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.
101. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643-8.
102. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799-805.
103. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-53.
104. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1335-8.
105. Donadio JV Jr. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a potential new treatment of immune renal disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1018-28.
106. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991; 40: 1050-4.
107. Hamazaki T, Tateno S, Shishido H. Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984; i: 1017-28.
108. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989; 31: 128-31.
109. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L, Sundqvist KG, Angelin B, Diczfalusy U, et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 1994; 41: 183-90.
110. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE, for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194-9.
111. Donadio JV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *Mayo Nephrology Collaborative Group*. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1772-7.
112. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 791-9.
113. Cheng IK, Chan PC, Chan MK. The effect of fish-oil dietary supplement on the progression of mesangial IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 241-6.
114. Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-44.
115. Hogg RJ. A randomized, placebo-controlled, multicenter trial evaluating alternative-day prednisone and fish oil supplements in young patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 792-6.
116. Thakkar RR, Wang OL, Zerouga M, Stillwell W, Haq A, Kissling R, et al. Docosahexaenoic acid reverses cyclosporin A-induced changes in membrane structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1474: 183-95.
117. Badalamenti S, Salerno F, Lorenzani E, Paone G, Como G, Finazzi S, et al. Renal effects of dietary supplementation with fish oil in cyclosporine-treated liver transplant recipients. *Hepatology* 1995; 22: 1695-71.
118. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Tegzess AM, Donker AJ. The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 523-7.
119. Maachi K, Berthoux P, Burgard G, Alamartine E, Berthoux F. Results of a 1-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid fish oil in renal transplantation under triple immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 1995; 27: 846-9.
120. Hanson JM, Hoy CE, Standgaard S. Fish oil and cyclosporin A-induced renal hypoperfusion in kidney-transplanted patients. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10: 1745-50.

121. Gibson SW, Valente JF, Alexander JW, Custer DA, Babcock GF, Ogle CK. The effect of nutritional immunomodulation on cardiac allograft survival in rats receiving mycophenolate mofetil, cyclosporine A, and donor-specific transfusion. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 185-9.
122. Katznelson S, Wilkinson AH, HMGCoA reductase inhibitors and omega-3 fatty acids as adjunctive agents in maintenance immunosuppression after solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1995; 9: 197-200.
123. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983; 139: 421-6.
124. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA, Vezzoli G, Manzano E, Luisetto G, et al. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58: 1278-84.
125. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH, Redden DT, Allon M. Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (computer file) 2000; 36: 68-74.
126. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME. Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 184-90.
127. Mischoulon D, Fava M. Docosahexaenoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psych Clin N Am* 2000; 23: 785-94.
128. Maudment ID. Are fish oils an effective therapy in mental illness—an analysis of the data. *Acta Psych Scand* 2000; 102: 3-11.
129. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in post-mortem brains from schizophrenic patients. *Schizophrenia Res* 2000; 42: 7-17.
130. Salem NJ, Wegher B, Mena P, Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Nat Acad Sc USA* 1996; 93: 49-54.
131. Sanders TA, Reddy S. The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Ped* 1992; 120: Suppl: S71-S77.
132. Emmett PM, Rogers IS. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Human Develop* 1997; 49 Suppl: S7-28.
133. Ólafur Reykdal. Íslenskur gagnagrunnur um efnainnihald matvæla (ÍSGEM). Reykjavík: Rannsóknarstofnun landbúnaðarins. 1998.
134. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992; 340: 810-3.
135. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105: 1292-8.
136. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy full-term infants: a systematic review. *Early Human Develop* 2000; 57: 165-88.
137. Morrow-Tlucek M, Haude RH, Ernhart CB. Breastfeeding and cognitive development in the first 2 years of life. *Soc Sci Med* 1988; 26: 635-9.
138. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 359-71.
139. Auestad N, Halter R, Hall RT, Blatter M, Bogle ML, Burks W, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 2001; 108: 372-81.
140. Lucas A, Stafford M, Morley R, Abbott R, Stephenson T, MacFadyen U, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 1948-54.
141. Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105: 32-8.
142. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Develop Med Child Neurol* 2000; 42: 174-81.
143. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psych* 1999; 56: 407-12.
144. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psych* 2000; 47: 8-21.
145. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1998; 30: 193-208.
146. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2001; 49: 243-51.
147. Richardson AJ, Easton T, Puri BK. Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 189-93.
148. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psych* 1998; 43: 315-9.
149. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamäki H. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psych* 2001; 58: 512-3.
150. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Aff Disord* 1998; 48: 149-55.
151. Laugharne JD, Mellor JE, Peet M. Fatty acids and schizophrenia. *Lipids* 1996; 31 Suppl: S163-S165.
152. Yao JK, van Kammen DP, Welker JA. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophrenia Res* 1994; 13: 217-26.
153. Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psych* 1991; 30: 795-805.
154. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Morrison-Stewart S, et al. Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an *in vivo* 31P-MR spectroscopy study. *Schizophrenia Res* 1994; 13: 209-15.
155. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by *in vivo* phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psych* 1991; 48: 563-8.
156. Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psych* 1999; 156: 1205-8.
157. Horrobin DF, Bennett CN. New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism. *Prostaglandin Leukotri Ess Fatty Acids* 1999; 60: 141-67.
158. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Arch Gen Psych* 1997; 54: 487-94.
159. Horrobin DF. Lipids and schizophrenia. *Br J Psych* 1999; 175: 88.
160. Marteinsdóttir I, Horrobin DF, Stenfors C, Theodorsson E, Mathe AA. Changes in dietary fatty acids alter phospholipid fatty acid composition in selected regions of rat brain. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psych* 1998; 22: 1007-21.
161. Bucher H, Rampini S, James RW, Pometta D, Funke H, Wiebusch H, et al. Marked changes of lipid levels during puberty in a patient with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Ped* 1997; 156: 121-5.
162. Su KSW. Omega-3 fatty acids as a psychotherapeutic agent for a pregnant schizophrenic patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 295-9.
163. DeCaterina R, Giannesi D, Mazzone A, Bernini W, Lazzarini G, Maffei S, et al. Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1990; 82: 428-38.
164. Salonen JT, Seppanen K, Nyssonen K, Korpela H, Kauhainen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 645-55.
165. Kulas E, Ackman RG. Different tocopherols and the relationship between two methods for determination of primary oxidation products in fish oil. *J Agricult Food Chem* 2001; 49: 1724-9.
166. Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH, Dyerberg J. N-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. *Publ Health Nutr* 2000; 3: 91-8.
167. Nestel P. Effects of fish oils and fish on cardiovascular disease. *Curr Atherosclerosis Rep* 2001; 3:68-73.
168. Stone NJ. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione Trial on fish oil and vitamin E supplementation in myocardial infarction survivors. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 445-1.
169. Ackman RG. The absorption of fish oils and concentrates. *Lipids* 1992; 27: 858-62.
170. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 1999; 40: 211-25.
171. Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, et al. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 1999; 34 Suppl: S39-S47.
172. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilde E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-9.